



DISEÑO DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE ENZIMAS O SISTEMAS DE TRANSPORTE EN LA DIABETES MELLITUS II

Pérez Magán R. y Sainz de Vicuña Sánchez de Ocaña A.

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

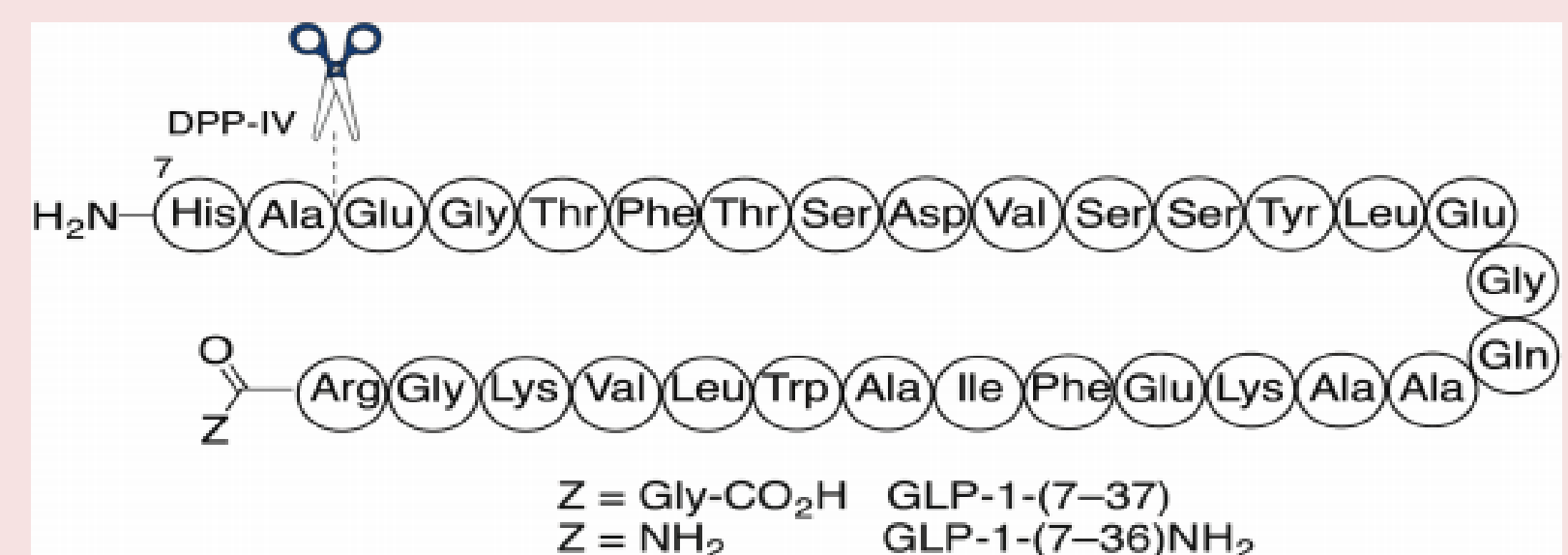
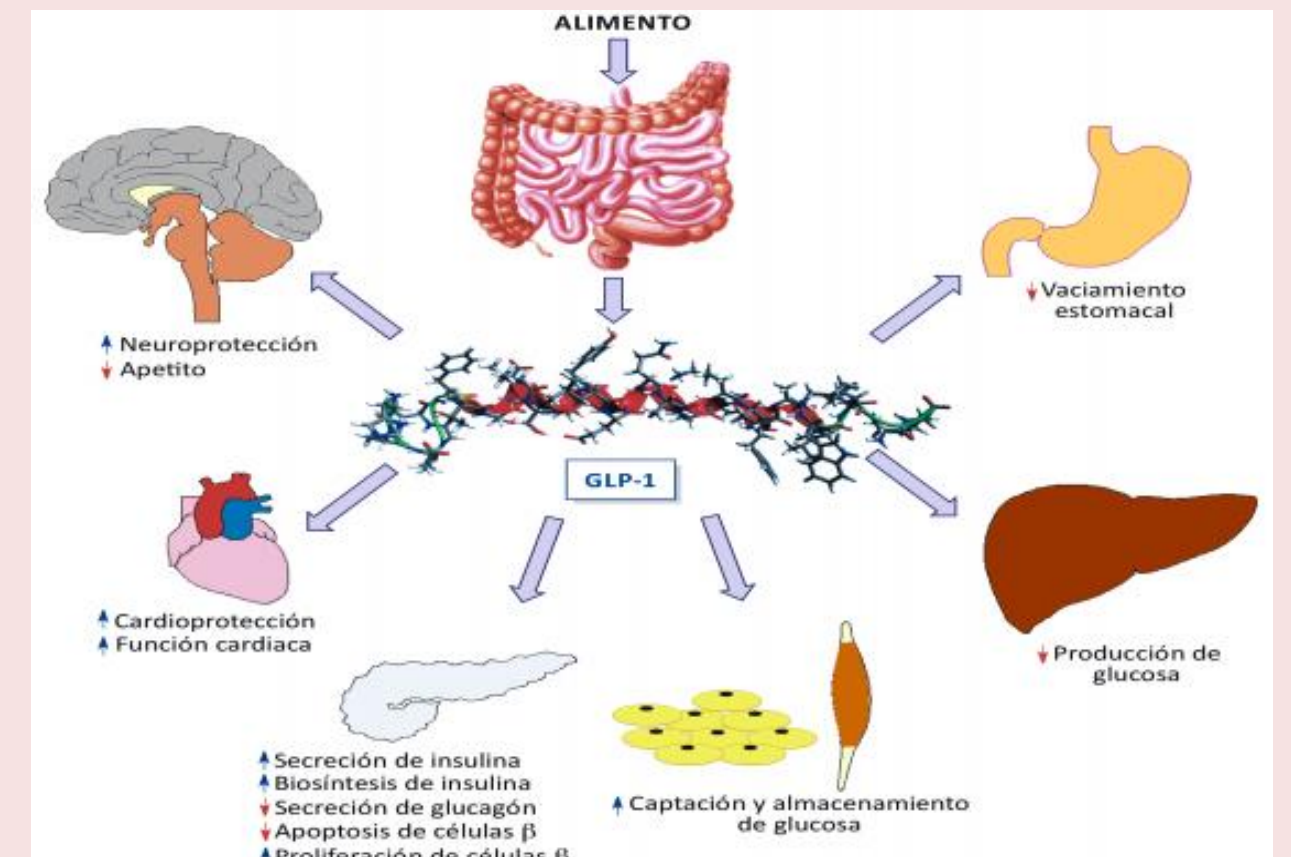
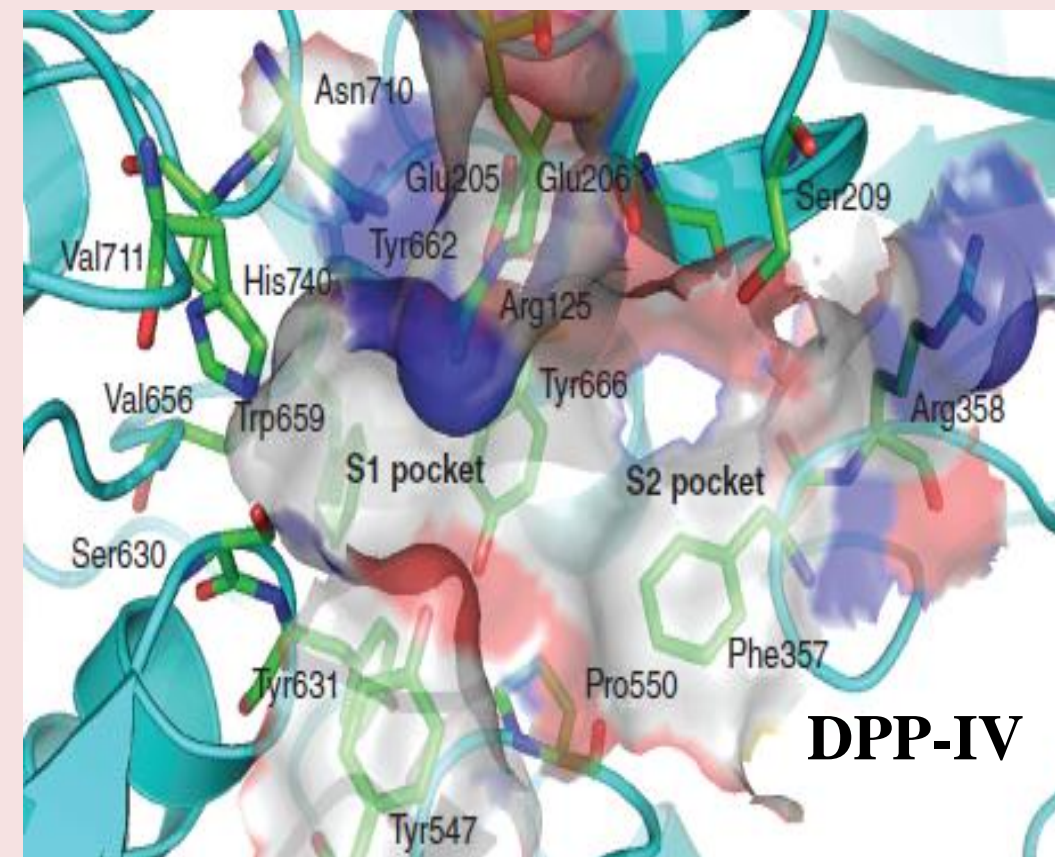
La **Diabetes Mellitus II** es una enfermedad crónica y progresiva que se caracteriza por la resistencia de los tejidos periféricos a los efectos metabólicos de la insulina o por un defecto en la secreción de insulina por parte del páncreas o la suma de ambos factores.

DPP-IV

- Proteasa de serina ampliamente distribuida en células y tejidos en mamíferos.
- Dominio catalítico que contiene la triada catalítica Ser630-Asp708-His740 localizada en la región C-terminal de la enzima.
- Degrada péptidos que tienen una prolina o alanina en la penúltima posición del extremo N-terminal correspondiente a los dos últimos aminoácidos y escisión de un fragmento.

INCRETINAS

- Hormonas peptídicas (GLP-1, GIP) segregadas en el intestino como respuesta a la ingesta de alimentos.
- Se segregan en las células L y K de la mucosa intestinal respectivamente hacia el intestino en respuesta a la llegada de nutrientes.
- Papel crucial en el mantenimiento de la homeostasia de la glucosa. Regulan los niveles plasmáticos de glucosa y activan la producción y liberación de insulina.
- El problema es su **corta vida media** de escasos minutos.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un proceso de documentación y revisión bibliográfica a través de *PubMed* (motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos MEDLINE de citaciones y resúmenes de artículos de investigación biomédica), en referencia a :

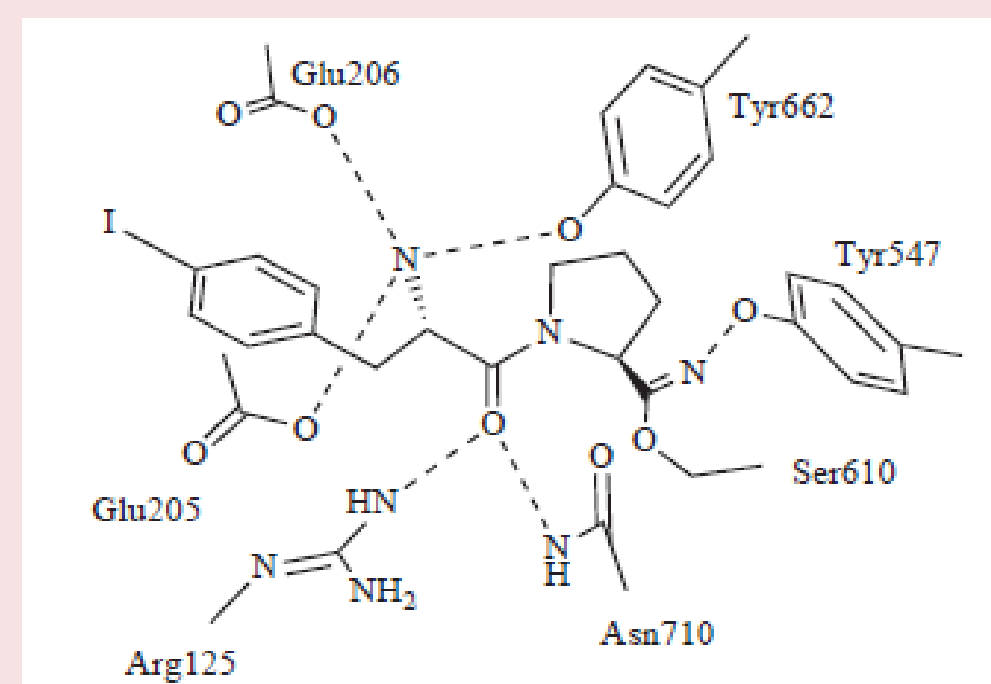
- La inhibición de la enzima DPP-IV para el estudio del diseño de los diferentes tipos de inhibidores.
- Las diferentes rutas que condujeron a la obtención de las moléculas que posteriormente fueron comercializadas.

OBJETIVOS

- Explicar las posibilidades que ofrecen las incretinas para el tratamiento de la diabetes tipo II.
- Explicar los distintos pasos seguidos en la investigación de la síntesis de nuevos fármacos con la DPP-IV como diana.
- Destacar la importancia de la diabetes como problema sanitario a nivel mundial.

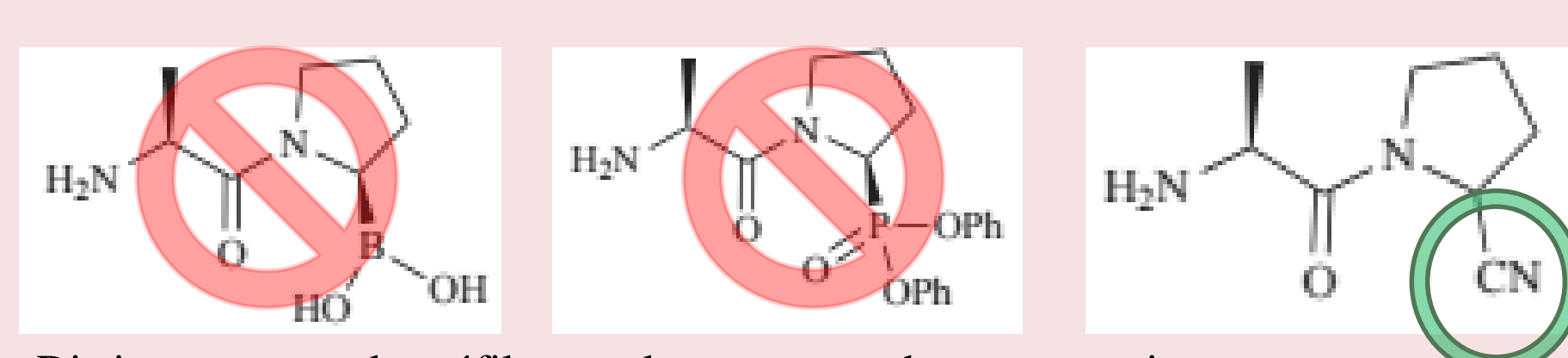
RESULTADOS

INHIBIDORES PEPTIDOMIMETICOS

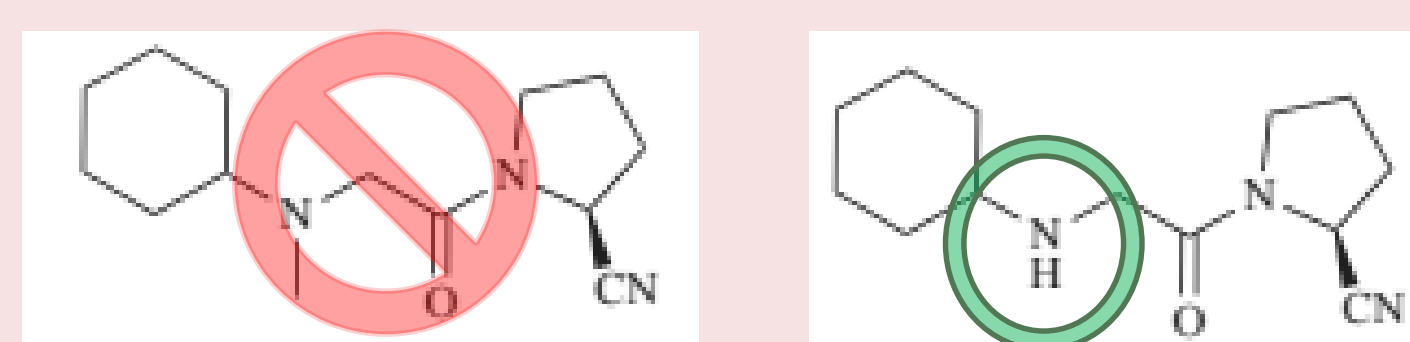


- Originalmente, estos compuestos estaban siendo investigados como inmunomoduladores.
- En 1994 investigadores de Zeria Pharmaceuticals descubrieron la primera cianopirrolidina.
- Las cianopirrolidinas son análogos al sustrato peptídico de la DPP-4.

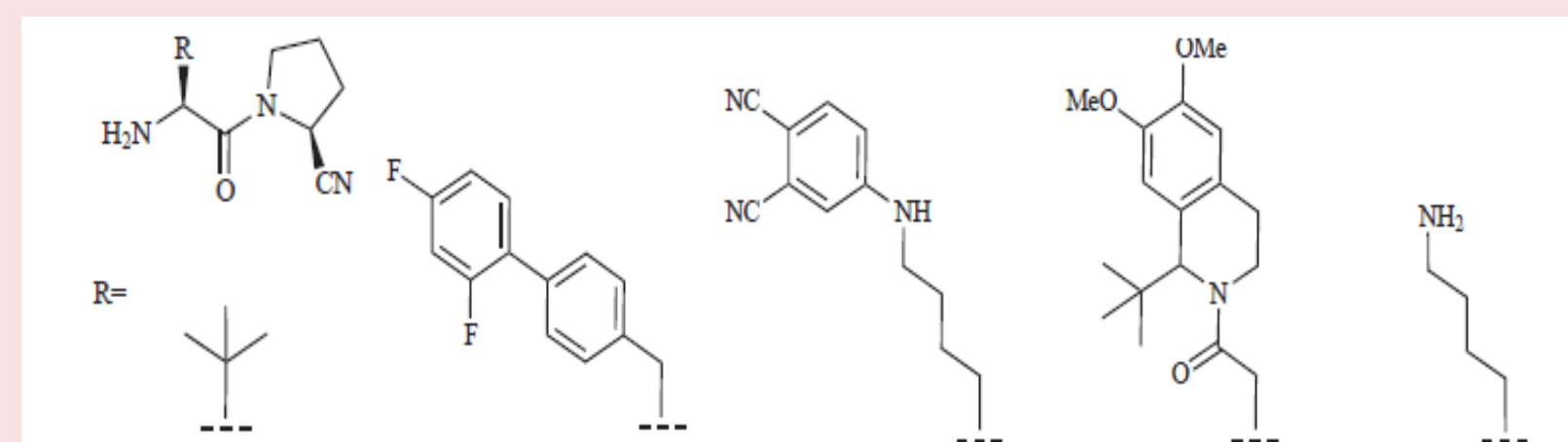
RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD



Distintos grupos electrófilos resultaron ser mucho menos activos.

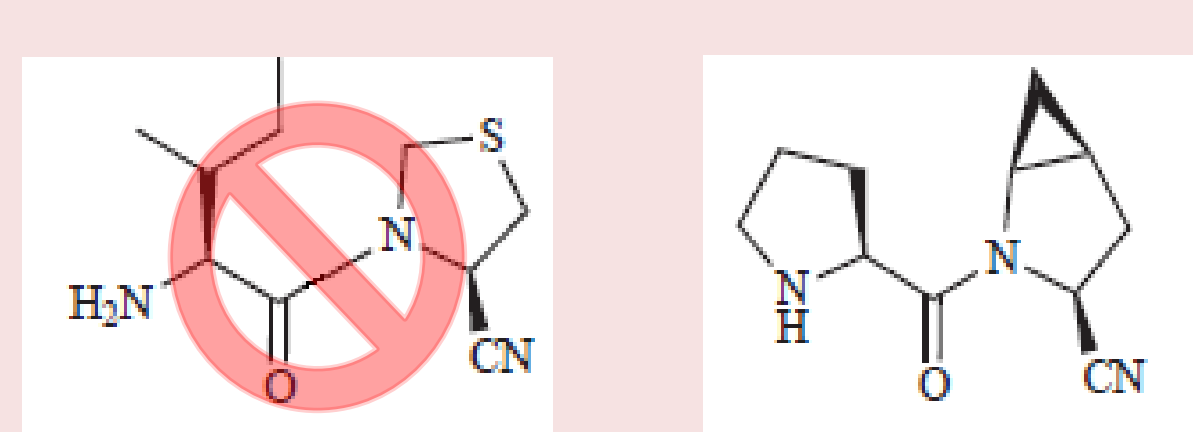


La amina en α al carbonilo debe ser primaria o secundaria.

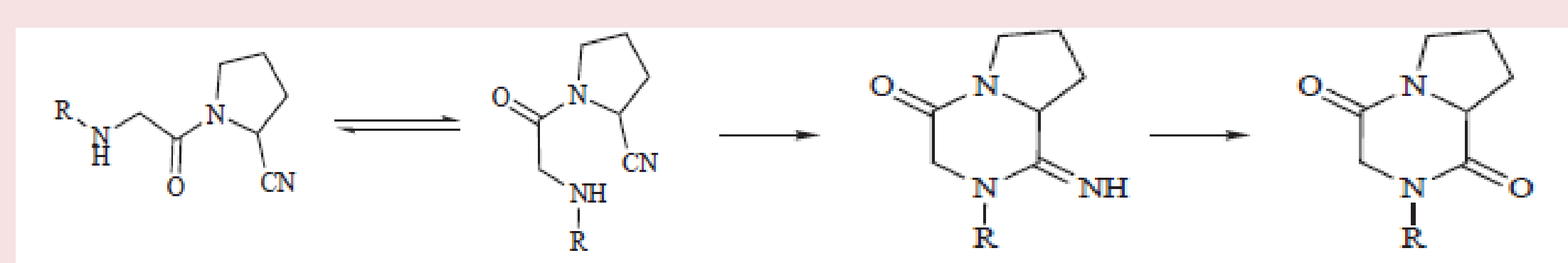


Una gran cantidad de sustituyentes en P2 sirven para optimizar la selectividad frente a DPP-8 y DPP-9.

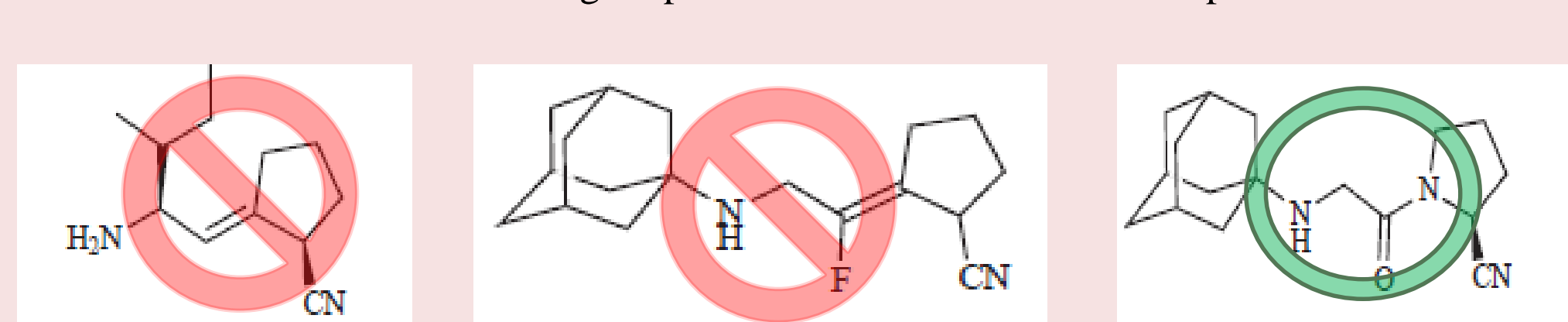
RELACIÓN ESTRUCTURA-ESTABILIDAD



Conviene encontrar un equilibrio actividad-estabilidad.



La ciclación intramolecular es el gran problema de estabilidad en cianopirrolidinas.

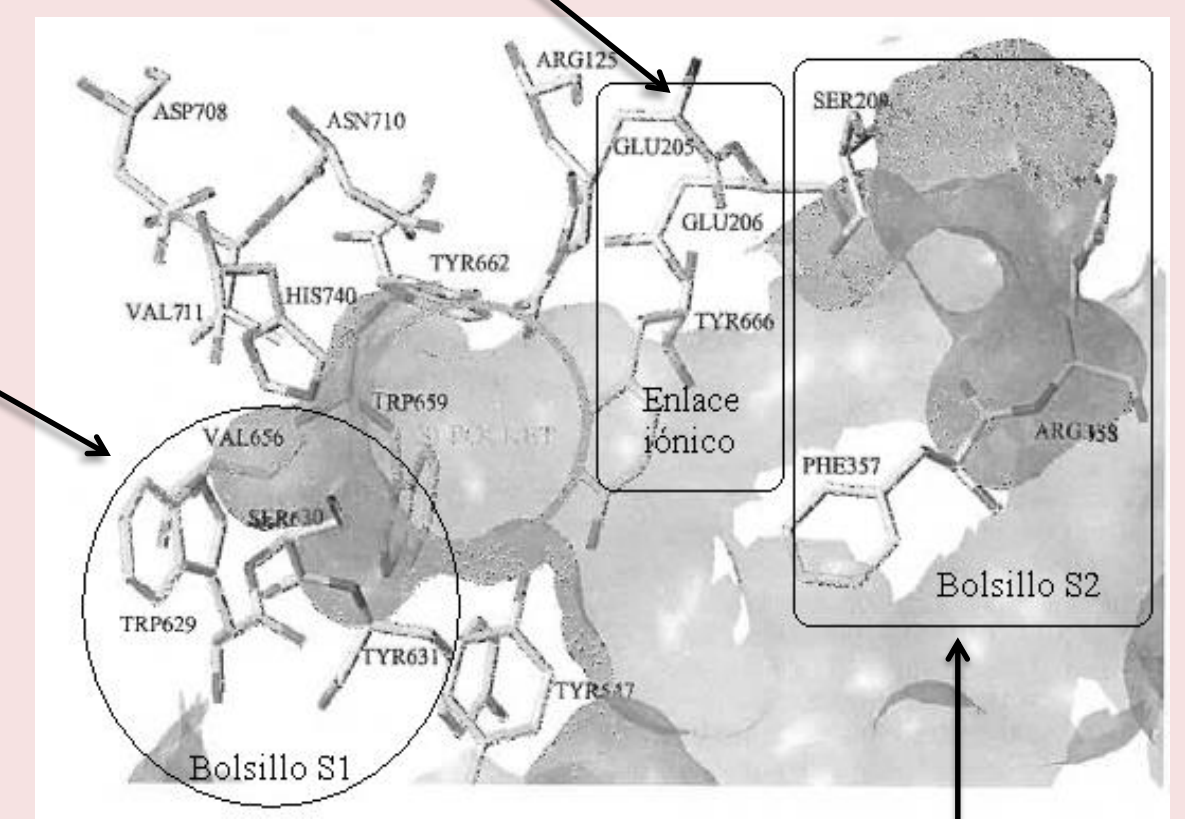


INHIBIDORES NO PEPTIDOMIMETICOS

- Enlaces iónicos de un grupo amino primario o secundario con los residuos Glu250, Glu206 y Tyr666.

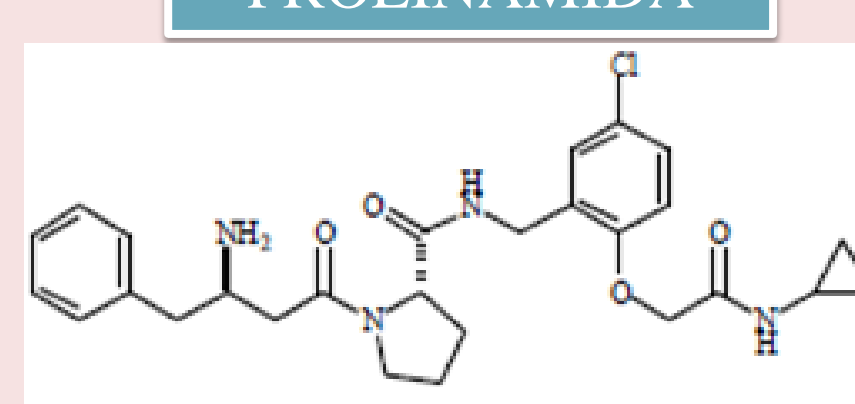
- Una interacción hidrofóbica entre el anillo aromático y el *bolsillo S1* de la enzima (Tyr 631, Val 656, Trp 659, Tyr 662, Tyr 666 y Val 711).

- El resto de sustituyentes con el *bolsillo S2* de la enzima: Phe 357, Ser 209 y Arg 358.

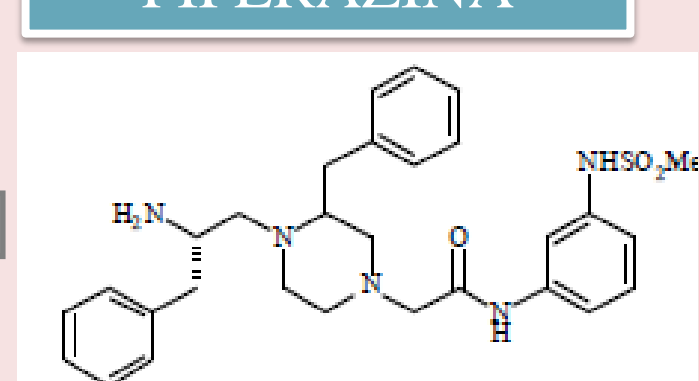


RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

DERIVADO DE PROLINAMIDA

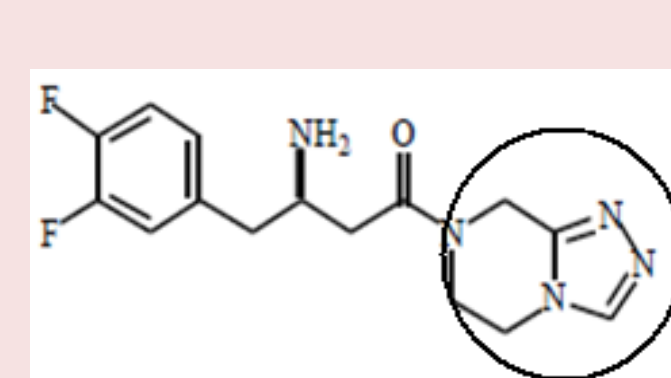


DERIVADO DE PIPERAZINA

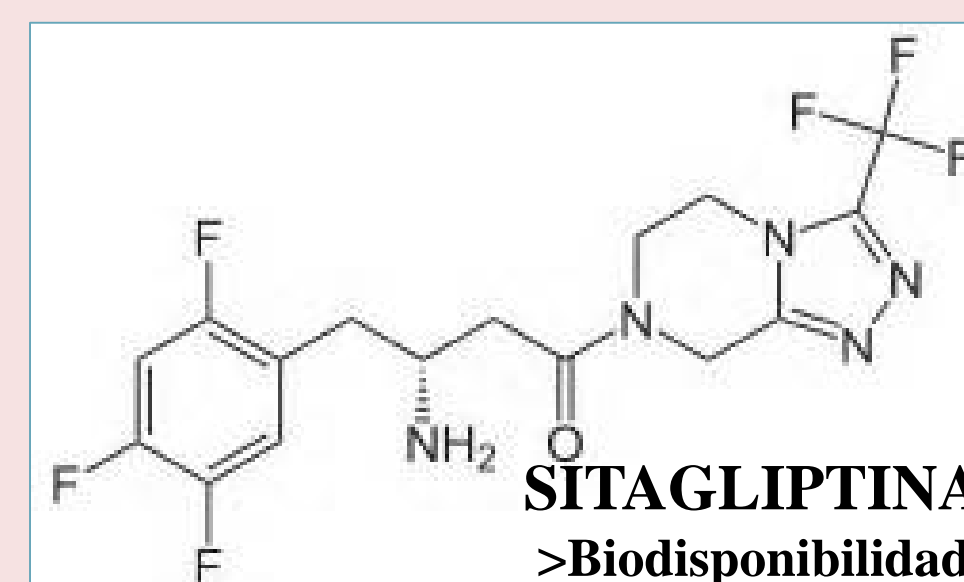


Inconveniente: extenso metabolismo

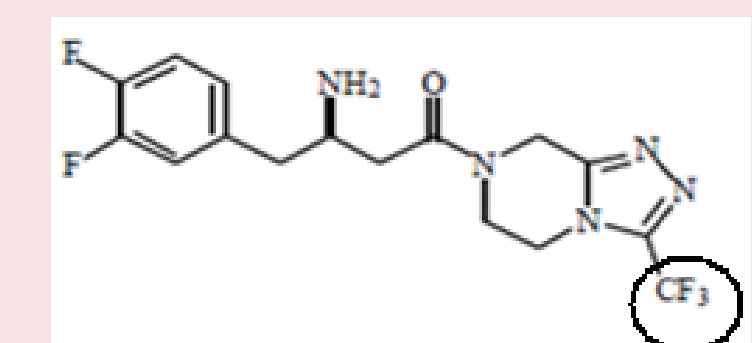
SOLUCIONES



Fusión de las Piperazinas
>Potencia



Sustituyente
fluor en 2,4,5



Grupo etilo
¿ Biodisponibilidad ?

Grupo trifluorometilo
Biodisponibilidad mejorada

CONCLUSIONES

Las incretinas presentan importantes VENTAJAS frente a los tratamientos convencionales:

- Baja incidencia de episodios de hipoglucemia.
- Regeneración de las células β -pancreáticas que mejora la resistencia del organismo de pacientes a la insulina.
- Reducción en la gran mayoría de los casos de HbA1c y administración en dosis única de forma subcutánea.

También presentan INCONVENIENTES:

- Ineficaces a corto plazo.
- Necesario un ajuste en pacientes con insuficiencia renal y en insuficiencia hepática.

Conviene seguir trabajando en el desarrollo de iDPP-4 a fin de hacer medicamentos más selectivos a fin de aumentar su seguridad.

BIBLIOGRAFÍA:

(1) Peters, Jens-Uwe. Discovery Chemistry, F. Hoffmann-La Roche Ltd. 11 Years of Cyanopyrrolidines as DPP-IV Inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2007**, 7: 579-595; (2) Liu H, Hu Y, Liu T. Recent Advances in Non-Peptidomimetic Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor: Medicinal Chemistry and Preclinical Aspects. *Curr. Med. Chem.* **2012**; 19(23): 3982-99; (3) Menéndez J, Villacampa, M. Péptidos y diseño de fármacos. Agentes antidiabéticos relacionados con las incretinas. *An. Real Acad. Farm.* **79**, 4 (2013): 580-612.